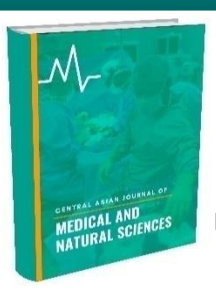
CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES



Volume: 03 Issue: 02 | Mar-Apr 2022 ISSN: 2660-4159

http://cajmns.centralasianstudies.org

Эпигенетические Факторы Развития Неактивных Аденом Гипофиза (Обзор Литературы)

1. **Холова Дилором Шарифовна**
2. **Халимова Замира Юсуповна**

Received 19th Feb 2022,
Accepted 18th Mar 2022,
Online 29th Apr 2022

[1,2] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии МЗ РУз им. Академика Я.Х.Туракулова, г.Ташкент.

Аннотация: В настоящем обзоре освещаются вопросы эпигенетических факторов развития неактивных аденом гипофиза, текущие тенденции и отдельные методологии изучения молекулярных структур, фармакологическая активность в эпигеноме, описана краткая характеристика молекулярного фона эпигенетических регуляторных механизмов, а также представлены данные, касающиеся изучению микроРНК в качестве предикторов онкогенеза, терапевтических мишеней и новых биомаркеров развития данной патологии.

Ключевые слова: эпигенетические факторы, микроРНК, неактивная аденома гипофиза, маркёры патогенеза

Эпигенетика — стремительно развивающееся научное направление, изучающее регуляцию экспрессии генов без вмешательства в нуклеотидные последовательности. В настоящее время известно несколько механизмов такой регуляции: ДНК-метилирование, модификации гистонов, ремоделирование хроматина и системы некодирующих молекул РНК [3].

По словам Waddington, эпигенетика - это «отрасль биологии, которая изучает причинно-следственную связь взаимодействия между генами и их продуктами, которые приводят фенотип к существованию»[9,48]. Riggs далее указал, что эпигенетика это как «исследование митотически и/или мейотически наследственных изменений в гене функция, которая не может быть объяснена изменениями последовательности ДНК»[44]. Следуя предложению Waddington, Holliday [27] также ссылается на механизм переключения изменений в гене, которые приводят к случайной, но постоянной и последовательной активации одних из хромосом и дезактивации других [9]. Не вызывает сомнений тот факт, что микроРНК играют важную роль во многих биологических процессах, таких как контроль клеточного цикла, пролиферация, апоптоз, дифференцировка, и таким образом регулируют эмбриональное развитие, гемопоэз и т. д.[44].

Эпигенетика объясняет различные аспекты развития онкогенеза в нормальном человеческом организме, а также патофизиологические аспекты различных заболеваний, вызванных нашим образом жизни и окружающей средой, которые могут быть наследуемыми [39]. Влияние факторов образа жизни, таких как ночная рабочая смена, чрезмерная физическая активность, стрессовые переживания, фитоэстрогены в пище на эпигенетические модификации были рассмотрены в работах нескольких авторов [6]. Эпигенетическая регуляция важна в обучении,

памяти и нейрогенезе, и она играет роль при наследственных заболеваниях, таких как депрессия и шизофрения [21]. Эпигенетические изменения также играют роль при неврологических, иммунологических и вирусных заболеваниях [12]. Рак является одним из наиболее часто изучаемых заболеваний в целом, а также в эпигенетическом аспекте в том числе. Эпигенетические факторы способствуют активизации генам - предшественникам опухолеобразования, которые повышают вероятность злокачественности и ухудшают прогноз [22,35,47]. В исследованиях Feinberg [23] указывается на конкретное заболевание, вызванное эпигенетическими дефектами, под названием «Синдром Беквита-Видемана». Данная патология тесно связана с риском развития рака у пострадавших пациентов. Это открывает возможность принятия эпигенетические изменения как первопричина, а не как следствие рака.

Чтобы изучить механизмы развития эпигенетических факторов в организме человека, необходимо раскрыть, как генетическая программа разворачивается или модифицируется в случае заболеваний на уровне нуклеосом. Эта цель может быть достигнута изучением структурной активности на основе межмолекулярных взаимодействий биомакромолекулы, направляющие клеточный цикл, транскрипцию, трансляцию и клеточные сигнальные пути [16,40,51]. Данное определение эпигенетической регуляции требует атомного определения уровня взаимодействий в нуклеосомах между гистоновыми белками и ДНК [24,28], которые влияют на гены экспрессирующие в мозге [38].

В эпигенетической регуляции участвует молекулярная цепочка, которая состоит из ДНК, гистонов, хроматина, нуклеосом, хромосом и в конечном итоге из самой клетки. Эпигенетика также может рассматриваться как структурная адаптация хромосомной области для регистрации, сигнализации или транскрипции измененных физиологических функций организма[13].

Исследование эпигенетических патомеханизмов развития нейроэндокринных заболеваний, а также эпигенетически обоснованная разработка новых лекарственных средств, применяющихся для лечения данных заболеваний требуют определения молекулярной структуры биомакромолекул эпигенома, а также их взаимодействий на атомном уровне[41]. Ещё в предыдущем веке были выявлены первые белковые структуры эпигенома при помощи рентгеновской кристаллографии[17,18]. Определение молекулярной структуры биомакромолекул эпигенома требует экспрессии, очистки и кристаллизации молекулы в относительно большом количестве[7].

Технический прорыв в виде магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) дало начало работе банка данных об эпигенетических белках [11] несколько десятилетий назад. Данный метод предоставляет сведения о динамике патологического процесса протекающегося в различных системах на молекулярной основе, включая патологические белки [10,29]. Однако максимальный измеримый размер системы в МРС (35 кДа) меньше, чем в рентгеновской кристаллографии. В целом рентгеновская кристаллография является самой старой и наиболее широко распространенной техникой, и она играет ведущую роль в определении структур эпигенома. В целом рентгеновская кристаллография является самой старой и наиболее широко распространенной техникой и играет ведущую роль в определении структур эпигенома. Количество исследований показывают динамическое увеличение работ, посвященных эпигенетическим механизмам развития опухолей и аденом гипофиза в том числе, в последние десять лет.

Есть данные о том, что эпигенетические факторы проявляют патофизиологические действия на системном уровне. К эпигенетическим факторам относятся микроРНК, представляющие собой новый класс малых некодирующих РНК длиной 18–22 нуклеотида, которые играют решающую роль в качестве посттранскрипционных регуляторов экспрессии генов. Количества

регулируемых генов микроРНК множество и они участвуют во многих клеточных процессах. Во многих исследованиях показано, что нарушения экспрессии генов-мишеней микроРНК, часто связанны с изменениями важных биологических характеристик и это доказывает представление о роли микроРНК в онкогенезе. Новые данные свидетельствуют о том, что аберрантная экспрессия микроРНК или дисрегуляция эндогенных микроРНК влияет на возникновение и развитие опухолей, в том числе аденом гипофиза[3].

H. Butz и соавт. провели крупное исследование, посвященное микроРНК в тканях нефункциональных аденом[19]. Они сравнили уровни экспрессии 670 микроРНК у 10 пациентов с гормонально-неактивной аденомой гипофиза и у 10 здоровых доноров. Было показано, что экспрессия 92 микроРНК повышена, а 70 – снижена. Они идентифицировали miR-124, miR-515-5p и miR-872 только в опухолевых образцах, а miR-198, miR-299-5p, miR-497, miR-548c-3p и miR-622 только в нормальных тканях. Анализ показал, что специфическое подмножество этих микроРНК может быть связано с пониженным уровнем трансформирующего фактора роста бета (TGFβ) и изменением экспрессии некоторых молекулярных компонентов сигнального пути TGF (Smad3, Smad6, Smad9, MEG и DLK1) [3,8]. Выявлено, что 3 микроРНК (miR-128, miR-155 и miR-516a-3p), мишенью которых является мРНК Wee1, в нефункциональных аденомах высокоэкспрессированы. Проводилась и экспериментальная трансфекция экзогенных микроРНК. Индуцированная сверхэкспрессия miR-128, miR-155 и miR-516a-3p снижала уровень Wee1 и жизнеспособность клеток HeLa. Эти результаты позволяют предположить, что данные микроРНК участвуют в опухолевом генезе гипофиза [3,36].

Имеются ряд научных работ о выявлении роли микроРНК в регуляции процессов роста и инвазии опухолевых клеток. В подгруппе гормонально-неактивных аденом профилирование экспрессии микроРНК успешно дифференцирует микроаденомы и макроаденомы [33]. Среди других дифференциально экспрессируемых микроРНК особое значение имеет повышенная регуляция miR-24 и miR-140 в макроаденомах и гигантских аденомах гипофиза. D'Angelo D. и соавт. ингибировали экспрессию многих микроРНК, включая miR-140, и именно в этом случае наблюдали снижение роста клеток [21]. Это говорит о том, что избыточная экспрессия miR-140 в нефункциональных аденомах гипофиза может привести к пролиферации клеток и способствовать развитию опухоли [33]. Другие микроРНК, экспрессируемые в аденомах гипофиза, также могут контролировать клеточный рост и пролиферацию. В недавно опубликованном сообщение есть данные о снижении уровня miR-107 в спорадической ткани аденомы гипофиза по сравнению с нормой. Авторы исследовали влияние miR-107 на клеточную пролиферацию и образование колоний в клеточных линиях крысы и человека. Результат проведенного исследования показал, что в клетках гипофиза miR-107 функционирует как супрессор опухолевого роста и свидетельствует о ее потенциальной роли в патогенезе аденомы [25].

Следует отметить, что данные относительно взаимосвязи между экспрессией miR-15a и miR-16–1 и размером опухоли имеют достаточно противоречивый характер. Продемонстрировано, что сниженная экспрессия этих микроРНК в СТГ- и пролактинсекретирующих макроаденомах коррелирует с большим диаметром опухоли, что свидетельствует о том, что они влияют на ее рост [3,42]. Это совпадает с тем фактом, что гены miR-15a и miR-16–1 расположены в хромосомной области 13q14, часто делецируемой в клетках опухолей гипофиза [25]. Делеция 13q14 связана с агрессивным поведением аденом гипофиза и развитием карцином, что свидетельствует об участии генов данного локуса в прогрессии аденом[43].

В своих исследованиях Alegría-Torres и соавт. показали отсутствие связи низкой экспрессии miR-15a и miR-16–1 с размером опухоли при кортикотропиномах[6]. В других работах среди

микроРНК, дифференциально экспрессирующихся в клетках СТГ-секретирующих макро- и микроаденом, уменьшенная экспрессия miR-15a также обнаруживалась, но не коррелировала с размером опухоли [5]. Расхождение может быть связано с недостаточным размером выборок для статистического анализа. В совокупности эти данные касаются только уменьшения экспрессии miR-15a и miR-16–1 при аденоме гипофиза (3).

Исследования функций микроРНК дают некоторые представления о прогрессировании гипофизарных опухолей, хотя инвазивный рост и метастазы при опухолеобразованиях гипофиза очень редки. В исследованиях доказано, что микроРНК группы let-7 регулирует экспрессию HMGA2 в аденомах гипофиза, let-7 также может играть роль в инвазии аденомы гипофиза. В исследованиях F. C. Amaral и соавт., продемонстрировавшем отсутствие связи экспрессии микроРНК с размером опухоли у пациентов с АКТГ-секретирующими гипофизарными опухолями со сниженной экспрессией miR-141, высказано предположение о том, что miR-141 может регулировать экспрессию генов гипофиза, вовлеченных в локальную инвазию [5]. Секурин (PTTG1) является мишенью как miR-126, так и miR-381, которые подавлены в СТГ-секретирующих аденомах гипофиза [14]. PTTG1 сверхэкспрессируется в большинстве аденом гипофиза и участвует в инвазии опухолей [18]. Таким образом, miR-126 и miR-381 могут регулировать инвазию аденомы гипофиза, подавляя экспрессию PTTG1.

В исследованиях Kuwabara Y. и соавт. идентифицированы высокие уровни miR-1 и низкие уровни miR-113a в СТГ-секретирующих опухолях гипофиза[34]. Интересно, что ингибирование miR-26b и сверхэкспрессия miR-128 оказали синергетический эффект на подавление туморогенности и инвазивности опухолей гипофиза[3]. Поскольку нарушение регулирования PTEN и BMI1 коррелирует с инвазивным и метастатическим фенотипом нескольких типов опухолей человека, возможно, что miR-26b и miR-128 могут быть причиной инвазивности опухолевых клеток гипофиза напрямую через PTEN и BMI1, соответственно[37].

Имеется факт, что воздействуя на гены-мишени микроРНК участвуют в регуляции очень многих физиологических и патологических процессов, в том числе связанных с онкогенезом: они могут выступать либо онкосупрессорами, либо онкогенами [50]. И это даёт возможность использовать микроРНК для диагностики кардиоваскулярных [5,34], онкологических [20,32] заболеваний и метаболических заболеваний скелета [2]. Кроме того, микроРНК — это уникальные кандидаты для прицельной терапии, так как они обладают возможностью одновременно воздействовать на многие молекулы одного сигнального пути. Возможность их регуляции может способствовать развитию новых подходов к лечению различных заболеваний и онкологических в том числе [45].

А также существует мнение о том, что микроРНК могут выступать в качестве идеальных биомаркёров для раннего выявления, прогнозирования и диагностики опухолей. Биомаркёры опухолевого роста должны быть специфическими; уровень аберрантной экспрессии, обнаруженной в сыворотке, плазме, моче или других биологических жидкостях, должен соответствовать степени развития опухоли [52]. МикроРНК активно высвобождаются опухолевыми клетками и могут служить в качестве неинвазивных маркёров для диагностики опухолей. Циркулирующие микроРНК могут быть связаны с тканевой экспрессией микроРНК, что подтверждает гипотезу о том, что спектр циркулирующих микроРНК, ассоциированных с возникновением неоплазий, может отражать состояние специфических опухолей[1]. В настоящее время не проводятся исследования по изучению циркулирующих в крови микроРНК как биомаркёров для неактивной аденомы гипофиза. Отметим тот факт, что было проведено исследование Q. Wang и соавторами, в котором были исследованы уровни 3 микроРНК (miR-21, miR-128 и miR-342-3p), используемых в качестве контроля при идентификации биомаркеров для глиом, в плазме 10 пациентов с аденомами гипофиза. Авторы пришли к

выводу, что все эти микроРНК могут продуцироваться только клетками глиомы и, в целом могут иметь специфичность для данной группы опухолей[49]. В недавнем исследовании B.N.Kelly и соавт. было обнаружено, что 4 микроРНК дифференциально экспрессированы у пациентов, получающих терапевтические замещающие дозы рекомбинантного человеческого гормона роста по сравнению с лицами с естественным высоким уровнем гормона роста и нормальным контролем [31].

Инновационное терапевтическое средство – одна из главных захватывающих идей предыдущего десятилетия, над которой работают многие учёные разных стран. Гипотеза, которая существовала несколько десятилетий подряд и по-прежнему существует сегодня, имеет ряд проблем для практического осуществления. Не смотря на это, разработаны технологии для управления функциями микроРНК in vivo. Существуют 3 подхода в подавлении функции микроРНК: генерация генетических модификаций у животных, применение губок микроРНК (miRNA sponges) и олигонуклеотидов, представляющих собой последовательности anti-miR. Существуют также подходы к увеличению экспрессии отдельных микроРНК: генерация трансгенных животных с системными или органоспецифическими особенностями, трансфекция экзогенных аналогов микроРНК и регуляция микроРНК на векторной основе [1,26,30]. На сегодняшний день имеются ряд исследований по изучению эффективности терапии на основе микроРНК и результаты данных исследований продемонстрировали положительные данные в отношении новообразований у животных моделей. Высказывалось предположение о том, что подавление онкогенной активности miR-21 может представлять собой терапевтическую стратегию и при новообразованиях гипофиза [46], но с другой стороны – она может увеличить количество нежелательных побочных эффектов, что затрудняет терапевтическое использование микроРНК [4].

Итак, микроРНК являются ключевыми регуляторами экспрессии генов и выполняют важные физиологические функции во многих тканях, включая гипофиз. На сегодняшний день известно, что микроРНК участвуют также в развитии активных и неактивных аденом гипофиза. Научное сообщество достигло большого продвижения, идентифицируя ряд микроРНК с измененной экспрессией в опухолях гипофиза. Поскольку опухоли передней доли гипофиза проявляют различное поведение в зависимости от гистотипа, было бы целесообразно классифицировать микроРНК, относящиеся к определенному классу опухолей[1]. Действительно, их экспрессия специфична в отношении различных гистотипов и может коррелировать с размером опухоли и другими клинико-патологическими особенностями. Несмотря на наличие достоверных доказательств того, что микроРНК задействованы в гипофизарном неопластическом процессе, конкретные механизмы их участия малоизвестны. Современные молекулярно - биологические исследования направлены на определение мишеней отдельных микроРНК и их кластеров, что, безусловно, позволит в дальнейшем добиться тонкой регуляции сигнальных путей, нарушения которых ассоциированы с той или иной патологией. Эти достижения дадут нам возможность манипулировать функциями микроРНК для использования их в диагностике и в терапии неактивных аденом гипофиза.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Гареев И. Ф., Бейлерли О. А. Изучение роли микроРНК при аденоме гипофиза. Успехи молекулярной онкологии // № 2, 2018 г., стр. 8-15

2. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Эпигенетические аспекты остеопороза // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2015. — Т.70. — №5 — С. 541–548.

3. Луценко А.С., Белая Ж.Е., Пржиялковская Е.Г., Мельниченко Г.А. МикроРНК и их значение в патогенезе СТГ-продуцирующих аденом гипофиза. // Актуальные вопросы эндокринологии. 2017; 72 (4):290–298. doi: 10.15690/vramn856

4. Мустафин Р. Н., Хуснутдинова Э. К. Эпигенетика канцерогенеза. Креативная хирургия и онкология 2017;7(3): 60–7. DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-3-60-67.

5. Швангирадзе Т.А, Бондаренко И.З., Трошина Е.А., и др. Профиль микроРНК, ассоциированных с ИБС, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т.13. — №4 — С. 34–38.

6. Alegría-Torres, J.A.;Baccarelli,A.; Bollati,V. Epigenetics and lifestyle. Epigenomics 2011, 3,267–277.

7. Aloy, P.; Russell, R.B. Structural systems biology: Modelling protein interactions. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2006, 7, 188–197. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21

8. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours. Nat Rev Cancer. 2002; 2(11):836–849. doi: 10.1038/nrc926.

9. Balázs Zoltán Zsidó and Csaba Hetényi. Molecular Structure, Binding Affinity, and Biological Activity in the Epigenome. // International Journal of Molecular Sciences. 2020, 21, 4134; doi:10.3390/ijms21114134

10. Bah, A.; Vernon, R.M.; Siddiqui, Z.; Krzeminski, M.; Muhandiram, R.; Zhao, C.; Sonenberg, N.; Kay, L.E.; Forman-Kay, J.D. Folding of an intrinsically disordered protein by phosphorylation as a regulatory switch. Nature 2015, 519, 106–109.

11. Berman, H.M.; Battistuz, T.; Bhat, T.N.; Bluhm, W.F.; Bourne, P.E.; Burkhardt, K.; Feng, Z.; Gilliland, G.L.; Iype, L.; Jain, S.; et al. The protein data bank. Acta Cryst. Sect. D Biol. Cryst. 2002, 58, 899–907.

12. Berdasco, M.; Esteller, M. Clinical epigenetics: Seizing opportunities for translation. Nat. Rev. Genet. 2019, 20, 109–127.

13. Bird, A. Perceptions of epigenetics. Nature 2007, 447, 396–398.

14. Bottoni A, Piccin D, Tagliati F, et al. miR-15a and miR-16-1 down-regulation in pituitary adenomas. J Cell Physiol. 2005;204(1):280–285. doi: 10.1002/jcp.20282.

15. Bottoni A, Zatelli MC, Ferracin M, et al. Identification of differentially expressed microRNAs by microarray: a possible role for microRNA genes in pituitary adenomas. J Cell Physiol. 2007;210(2):370–377. doi: 10.1002/jcp.20832.

16. Bleicken, S.; Hantusch, A.; Das, K.K.; Frickey, T.; Garcia-Saez, A.J. Quantitative interactome of a membrane Bcl-2 network identifies a hierarchy of complexes for apoptosis regulation. Nat. Commun. 2017, 8, 73.

17. Bragg, W.H.; Bragg, W.L. The structure of the diamond. Nature 1913, 91, 557.

18. Brink, C.; Hodgkin, D.; Lindsey, Y.; Pickworth, J.; Robertson, J.H.; White, J.G. Structure of vitamin B12: X-ray crystallographic evidence on the structure of vitamin B12. Nature 1954, 174, 1169–1171.

19. Butz H, Liko I, Czirjak S, et al. MicroRNA profile indicates downregulation of the TGFbeta pathway in sporadic non-functioning pituitary adenomas. Pituitary. 2011; 14(2):112–124. doi: 10.1007/s11102-010-0268-x.

20. Chi YD, Zhou DM. MicroRNAs in colorectal carcinoma - from pathogenesis to therapy. J Exp Clin Cancer Res. 2016;35:43. doi: ARTN 4310.1186/s13046-016-0320-4.
21. D'Angelo D, Esposito F, Fusco A. Epigenetic mechanisms leading to overexpression of HMGA proteins in human pituitary adenomas. Front Med (Lausanne). 2015; 2:39. doi: 10.3389/fmed.2015.00039.
22. Feinberg, A.P.; Tycko, B. The history of cancer epigenetics. Nat. Rev. Cancer 2004, 4, 143–153.
23. Feinberg, A.P.; Koldobskiy, M.A.; Göndör, A. Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression. Nat. Rev. Genet. 2016, 17, 284–299.
24. Gamblin, S.J.; Wilson, J.R. A key to unlock chromatin. Nature 2019, 573, 354–355.
25. Gentilin E, Di Pasquale C, Gagliano T, et al. Protein Kinase C Delta restrains growth in ACTH-secreting pituitary adenoma cells. Mol Cell Endocrinol. 2016;419:252-258. doi: 10.1016/j.mce.2015.10.025.
26. Henry J. C., Azevedo-Pouly A. C., Schmittgen T. D. MicroRNA replacement therapy for cancer. Pharm Res 2011; 28(12): 3030–42. DOI: 10.1007/s11095-011-054. PMID: 21879389.
27. Holliday, R. Epigenetics: A historical overview. Epigenetics 2006, 1, 76–80.
28. Izzo, L.T.; Wellen, K.E. Histone lactylation links metabolism and gene regulation. Nature 2019, 574, 492–493.
29. Jemth, P.; Karlsson, E.; Vögeli, B.; Guzovsky, B.; Andersson, E.; Hultqvist, G.; Dogan, J.; Güntert, P.; Riek, R.;Chi, C.N. Structure and dynamics conspire in the evolution of affinity between intrinsically disordered proteins. Sci. Adv. 2018, 4, 4130–4144.
30. Jordan S. D., Kruger M., Willmes D. M. et al. Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism. Nat Cell Biol 2011; 13(4):434–46. DOI: 10.1038/ncb2211. PMID: 21441927.
31. Kelly B. N., Haverstick D. M., Lee J. K. et al. Circulating microRNA as a biomarker of human growth hormone administration to patients. Drug Test Anal 2014; 6 (3):234–8. DOI: 10.1002/dta.1469. PMID: 23495241.
32. Khoshnevisan A, Parvin M, Ghorbanmehr N, et al. A significant upregulation of miR5-886-p in high grade and invasive bladder tumors. Urol J. 2015;12(3):2160–2164.
33. Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using 297 quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). Methods. 2010;50(4):298–301. doi: 10.1016/j.ymeth.2010.01.032.
34. Kuwabara Y, Ono K, Horie T, et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. Circ Cardiovasc Genet. 2011;4(4):446–454. doi: 10.1161/circgenetics.110.958975.
35. Lappalainen, T.; Greally, J.M. Associating cellular epigenetic models with human phenotypes. Nat. Rev. Genet. 2017, 18, 441–451.
36. Li XH, Wang EL, Zhou HM, et al. MicroRNAs in human pituitary adenomas. Int J Endocrinol. 2014;2014:435171. doi: 10.1155/2014/435171.
37. Mao ZG, He DS, Zhou J, et al. Differential expression of microRNAs in GH-secreting pituitary adenomas. Diagn Pathol. 2010;5:79. doi: 10.1186/1746-1596-5-79.

38. Mews, P.; Egervari, G.; Nativio, R.; Sidoli, S.; Donahue, G.; Lombroso, S.I.; Alexander, D.C.; Riesche, S.L.; Heller, E.A.; Nestler, E.J.; et al. Alcohol metabolism contributes to brain histone acetylation. Nature 2019, 574, 717–721. 39. Monk, D.; Mackay, D.J.G.; Eggermann, T.; Maher, E.R.; Riccio, A. Genomic imprinting disorders: Lessons on how genome, epigenome and environment interact. Nat. Rev. Genet. 2019, 20, 235–248.

39. Mosca, R.; Céol, A.; Aloy, P. Interactome3D: Adding structural details to protein networks. Nat. Methods 2013, 10, 47–53.

40. Pinzi, L.; Rastelli, G. Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 4331.

41. Peinado H, Lavotshkin S, Lyden D. The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: old sayings and new thoughts. Semin Cancer Biol. 2011; 21(2):139–146. doi: 10.1016/j.semcancer.2011.01.002.

42. Quereda V, Malumbres M. Cell cycle control of pituitary development and disease. J Mol Endocrinol. 2009; 42(2):75–86. doi: 10.1677/Jme-08-0146.

43. Riggs, A.D.; Martienssen, R.A.; Russo, V.E.A. Introduction. In Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation, 1st ed.; Russo, V.E.A., Ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press: Huntington, NY, USA, 1996; pp. 1–14.

44. Rossi S, Calin GA. Bioinformatics, non-coding RNAs and its possible application in personalized medicine. Adv Exp Med Biol. 2013; 774:21–37. doi: 10.1007/978-94-007-5590-1_2.

45. Shi X., Tao B., He H. et al. MicroRNAs-based network: a novel therapeutic agent in pituitary adenoma. Med Hypotheses 2012; 78(3):380–4. DOI: 10.1016/ j.mehy.2011.12.001. PMID: 22222153.

46. Stricker, S.H.; Köferle, A.; Beck, S. From profiles to function in epigenomics. Nat. Rev. Genet. 2016, 18, 51–66.

47. Waddington, C.H. The Strategy of the Genes, 1st ed.; Routledge: New York, NY, USA, 1957; pp. 1–32.

48. Wang Q., Li P., Li A. et al. Plasma specific miRNAs as predictive biomarkers for diagnosis and prognosis of glioma. J Exp Clin Cancer Res 2012;31:97. DOI: 10.1186/1756-9966-31-97. PMID: 23174013.

49. Wang J, Chen JY, Sen S. MicroRNA as biomarkers and diagnostics. J Cell Physiol. 2016; 231(1):25–30. doi: 10.1002/jcp.25056. 16. Weber JA, Baxter DH, Zhang SL, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. Clin Chem. 2010; 56(11):1733–1741. doi: 10.1373/clinchem.2010.147405.

50. Wright, P.E.; Dyson, H.J. intrinsically disordered proteins in cellular signaling and regulation. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2015, 16, 18–29.

51. Zen K., Zhang C. Y. Circulating microR-NAs: a novel class of biomarkers to diagnose and monitor human cancers. Med Res Rev 2012; 32(2):326–48. DOI: 10.1002/ med.20215. PMID: 22383180.